

**VERÄNDERUNGEN
DER SCHILDDRÜSENFUNKTION BEIM
MENSCHEN IM HÖHEREN ALTER
(EINE LITERATURÜBERSICHT)**

Rolf Dieter Apfel

1974
—

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROFESSOR DR. H. SCHWIEGK

VERÄNDERUNGEN DER SCHILDDRUSENFUNKTION
BEIM MENSCHEN IM HÖHEREN ALTER
(EINE LITERATURÜBERSICHT)

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
ROLF DIETER APFEL
AUS
HEIDELBERG
1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.J. KARL
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1974



INHALTSVERZEICHNIS

<u>Einleitung</u>	1
<u>Fragestellung</u>	1
BEFUNDE UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE AUS DER LITERATUR	3
TEIL A I Radiojodaufnahme	3
II Eiweißgebundenes Jod (PBI)	6
III Studien mit Jod - 131 markiertem Thyroxin	8
IV Jod - 131 - Clearance - Untersuchungen	12
V Anorganischer Jod - Plasma - Spiegel	13
VI Thyroxin - Umsatz bei Fieberzuständen	14
VII Thyroxin - bindende Serum - Proteine	15
VIII Allgemeine Parameter	18
TEIL B I Östrogene	20
II Androgene	22
III Adrenocorticale Hormone	23
IV Katecholamine	24
TEIL C Einzelarbeiten	25
ZUSAMMENFASSUNG	46
<u>Übersichtstafel</u>	48
<u>Literaturverzeichnis</u>	I-VIII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Seitdem man weiß, daß der Alterungsprozeß beim Menschen mit einer fortschreitenden Abnahme des Grund-Sauerstoff-Verbrauches einhergeht, fand das Schilddrüsenorgan mit seiner zentralen Stellung innerhalb der Stoffwechselvorgänge immer mehr Beachtung. Man vermutete lange Zeit, die Abnahme des Sauerstoff-Verbrauches mit steigendem Alter durch eine ebenso nachlassende Schilddrüsenfunktion erklären zu können.

Erst der Nachweis der Schilddrüsenhormone und die Anwendung von radioaktivem Jod öffnete den Weg zu konkret-naturwissenschaftlichen Ergebnissen.

Fragestellung

Innerhalb der vorliegenden literarischen Übersicht über die Kenntnisse der Veränderungen der Schilddrüsenhormone und der Schilddrüsenfunktion im fortgeschrittenen Alter sollte geklärt werden, ob an Hand der Befunde eine einheitliche Aussage über die verschiedenen Parameter der Schilddrüsenfunktion im höheren Alter möglich ist oder inwieweit sich die Ergebnisse einzeln und in Abhängigkeit von der Methode widersprechen.

Ziel der Arbeit war es letztlich, Anhaltspunkte zu bekommen, inwieweit im höheren Alter generell oder im Einzelfall eine Substitution mit kleinen Dosen Schilddrüsenhormon sinnvoll wäre.

Methodisch wurde so vorgegangen: Da sich die meisten Untersuchungen jeweils nur auf einen oder einzelne Parameter bezogen, und oft auch nur an einem zahlenmäßig kleinen Patientengut durchgeführt wurden, war es notwendig, die wichtigsten Veröffentlichungen einzeln auf die wissenschaftliche Aussage hin zu untersuchen.

In einem gesonderten Teil wurden deshalb die in den Einzelarbeiten angewandten Methoden, ihre Ergebnisse, die untersuchten Patienten sowie die statistische Auswertung analysiert.

Den einzelnen Kapiteln wurde eine jeweilig auf die dort abgehandelten Parameter bezogene Übersichtstafel vorangestellt. Dies soll die Möglichkeit bieten, sämtliche Ergebnisse, seien sie auch teilweise widersprechend, übersichtlich erfassen zu können.

BEFUNDE UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE AUS DER LITERATUR

TEIL A

I Radiojodaufnahme

Arbeit (Indexnummer)	8	17	25	33	34	37	38	39	42	45	48	51
Patienten gesamt	1527	131	106	101	197	190	183	99	52	122		
weibl.	1131	0	129	91	147	130	8	66	8			
männl.	396	131	93	11	50	60	10	28	4			
1-Std.-J-131-Aufnahme										↓↑		
2-Std.-J-131-Aufnahme		↓										
3-Std.-J-131-Aufnahme										↓↑		
6-Std.-J-131-Aufnahme		↓					↓			↓↑		
Geschl.							♂↑					
24-Std.-J-131-Aufnm.	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓↑	↓	
Geschl.							♀↑	♀↑				
Jahresz.								0				
48-Std.-J-131-Aufnm.										↓↑		
Rate Index/T-Index		↓			↓	↓						
Aufnm.nach TSH Gabe				↑		↓	↑				↑	↑

Tabelle 1: Jod-131-Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse mit steigendem Alter.

Zeichenerklärung:

↑↓0 = Aufnahmefähigkeit im Alter erhöht/
erniedrigt/gleichbleibend

= im steigenden Alter bei Frauen gegenüber gleichalten Männern zusätzlich erhöht

♀↑

= im steigenden Alter bei Männern gegenüber gleichalten Frauen zusätzlich erhöht.

♂↑

Abkürzungen:

Geschl.=Geschlecht/Aufnm.=Aufnahme/

Jahresz.=Jahreszeit.

Es darf als gesichert angesehen werden, daß die Aufnahme-
fähigkeit der Schilddrüse für Radiojod, gemessen und aus-
gedrückt in den "uptake"-Werten der bekannten Funktions-
prüfungen, mit dem Alter -zumindest bis zur 6. Dekade hin-
beim Menschen abnimmt^{8, 17, 25, 33, 34, 37, 38, 39, 42, 45, 48, 51}.

Verminderte Werte zeigten sich bei sämtlichen analysier-
ten Arbeiten von 1950 bis 1969. Nur mit Vorbehalt könnten
die vielfältigen Werte auf einen Durchschnittswert ge-
bracht werden, da der jeweilige geographische Nahrungs-
und Luftjodgehalt an den einzelnen Untersuchungsorten
Unterschiede bedingt. Wir weisen deshalb direkt auf die
bei den Einzelbesprechungen angeführten Werte hin.

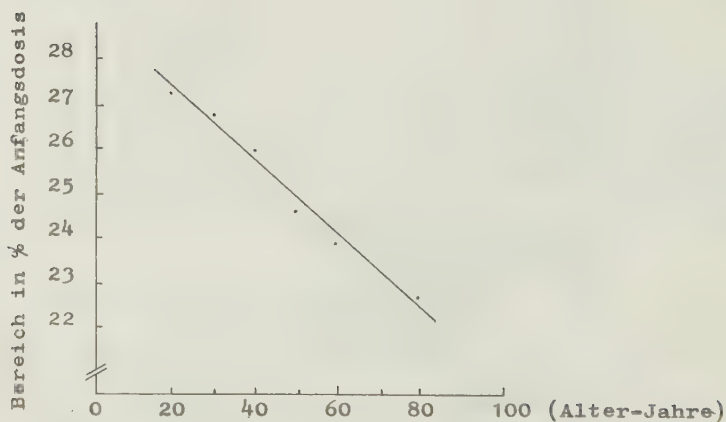


Abb. 1: 24-Stunden Jod-131-Aufnahme mit steigendem
Alter. Bereich nach 24 Stunden in Prozent
der Anfangsdosis.
(nach QUIMBY, 1950)

Von besonderem Interesse zeigt sich die Arbeit von QUIMBY(1950), die über die reinen Aufnahmemessungen hinaus der Frage eventueller Abhängigkeit des Wertes nicht nur vom Alter sondern auch vom Geschlecht und von der Jahreszeit nachgeht. Dabei findet sich ein zusätzlich zum Alter erhöhter 24-Stunden Jod-131-Aufnahmewert bei älteren Frauen. Von der Jahreszeit her brachten die Untersuchungen keine Zusammenhänge ⁴² (siehe Abb.1).

Zu ähnlichem Ergebnis kommt auch MOTTA (1967). Hier finden sich ebenfalls erhöhte Werte im 6- und 24-Stunden Jod-131 Aufnahmetest bei älteren Männern beziehungsweise bei älteren Frauen jeweils im Vergleich zum anderen Geschlecht innerhalb der betreffenden Dekade ³⁸.

Vier weitere Arbeiten zeigen gesteigerte Aufnahmefähigkeit und erhöhte Aufnahmewerte nach TSH-Gabe ^{33,38,48,51}.

Insgesamtgesehen darf man nicht von der altersbezogen abnehmenden Radiojod-Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse auf eine verminderte Organfunktion schließen. Ohne Werte der absoluten Aufnahmefähigkeit zu kennen (Produkt aus thyroïdaler Jod-Clearance und anorganischer Jod-Plasma-Konzentration), findet ein solcher direkter Rückschluss keine Berechtigung, zumal die einzige Arbeit auf dem Gebiet des anorganischen Jod-Plasma-Spiegels von ALEXANDER (1964) auf einen mit dem Alter abnehmenden anorganischen Jod-Plasma-Spiegel schließen läßt ².

II Eiweißgebundenes Jod (PBI)

Arbeit (Indexnummer)	5	8	9	16	19	25	31	33	45
Patienten gesamt	99	1527	766	192	73	10	37	610	122
weibl.	0	1131		0	0	1		299	
männl.	99	396		192	73	9		311	
Eiweißgeb. Jod (PBI)	○	○↑	○	○	○	○	○	○	○↓

Tabelle 2: Das eiweißgebundene Jod (PBI) im Alter.
 Zeichenerklärung:
 ↑ ↓ ○ = PBI-Wert im Alter erhöht/
 erniedrigt/unverändert.
 Abkürzungen: Eiweißgeb. Jod = eiweißge-
 bundenes Jod.

Systematische Studien an gesunden Erwachsenen zeigen
 keine alterbezogene Änderungen
 des PBI - Wertes 5,9,16,19,31,33 (siehe Abb.2).

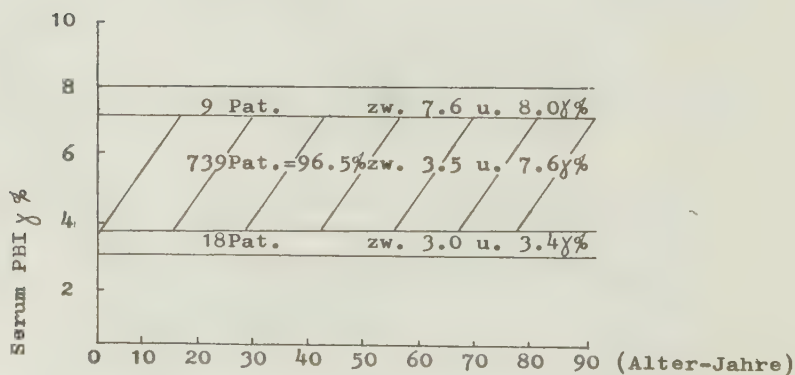


Abb. 2: Eiweißgebundenes Jod (PBI): Werte
 eines Kontroll-Patientengutes im
 Alter von 5-91 Jahre.
 (nach DANOWSKI, 1962)

Bei SCAZZIGA (1966) und CORRENS (1966) ergibt sich teils ein etwas erniedrigter teils ein erhöhter PBI-Wert ^{8,45}.

Dies läßt sich bestimmt mit der von GAFFNEY (1960) festgestellten Beobachtung erklären, daß nur dann gleichbleibend unveränderte PBI-Werte in allen Altersstufen erzielt werden, wenn man genau auf die Ausschließung chronisch kranker Patienten achtet ¹⁶.

Aus diesem gleichbleibenden PBI-Wert während der ganzen Lebensspanne kann man den Schluß ziehen, daß die Konzentration der hormonbindenden Plasmaproteine im Alter unverändert ist (siehe ausführlich Kapitel A VII).

III Studien mit Jod-131 markiertem Thyroxin

Arbeit(Indexnummer)	19	25
Patienten gesamt	73	10
weibl.	0	1
männl.	73	9
TDS	↓	↓
t 1/2	↑	↑
k	↓	○
DVT		↓
TD/TDR	↓	↓
ETT	↓	

Tabelle 3: Schilddrüsenhormonumsatz im Alter, ausgedrückt mit verschiedenen Parametern.

Zeichenerklärung:

↑ ↓ ○ = Parameter im Alter erhöht/
erniedrigt/unverändert.

Abkürzungen:

TDS = sichtbares Thyroxin-Verteilungsvolumen

t 1/2 = Thyroxin-Umsatz-Halbwertszeit

k = fraktionale Umsatzrate

DVT = tägliches Thyroxin Umsatzvolumen

TD = Tägliche gesamte Umsatzrate

TDR = Thyroxin Abbau-Rate

ETT = extrathyroidales Thyroxin

Aussagen über Studien mit Jod-131 markiertem Thyroxin finden sich bisher nur in zwei Arbeiten, die eine von der Gruppe GREGERMAN, die andere von INADA 19,25.

Auf zwei verschiedenen Methoden basierend wurde versucht, mit Hilfe verschiedener neuer Parameter einen direkten Ausdruck für die Sekretionsrate der Schilddrüse aufzustellen.

Bei GREGGERMAN wird eine bestimmte Menge von markiertem Thyroxin intravenös gegeben, und das Verschwinden dieser Menge über eine Zwei-Wochen-Periode täglich gemessen. Das sichtbare Verteilungsvolumen TDS (thyroxine distribution space), die fraktionale tägliche Umsatz - rate k (vom Gesamt-"pool" ausgehend) und die Halb - wertszeit $t_{1/2}$ kann man aus einem Diagramm ablesen, in dem die radioaktive Thyroxin-Plasmakonzentration gegen die Zeit extrapolierend aufgetragen ist. Die tägliche gesamte Umsatzrate TD (daily thyroxine degradation rate) wird nach $TDS \times k \times PBI$ berechnet (siehe Abb. 3 und 4).

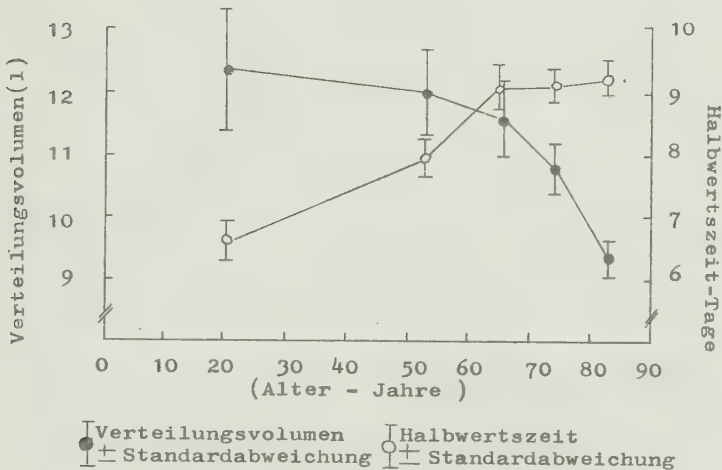


Abb. 3: Beziehung zwischen Alter, Thyroxin-Verteilungsvolumen und Thyroxin-Umsatz-Halbwertszeit in verschiedenen Altersgruppen.
 (nach GREGGERMAN, 1962)

Es zeigte sich ein altersbezogener Abfall sowohl im TDS- als auch im k-Wert, wobei ausdrücklich hinzugefügt wird, daß die fractionale Umsatzrate k signifikant nur bis zur 7. Dekade hin abfällt. Als mögliche Ursachen diskutieren die Autoren: eventuelle Aktivitätsabnahme der betreffenden Hormon-Enzysysteme, Abfall der gesamten metabolischen Masse und insgesamt gesehen einen homeostatischen Angleich an Veränderungen im peripheren Verbrauch beim älteren Menschen ¹⁹.

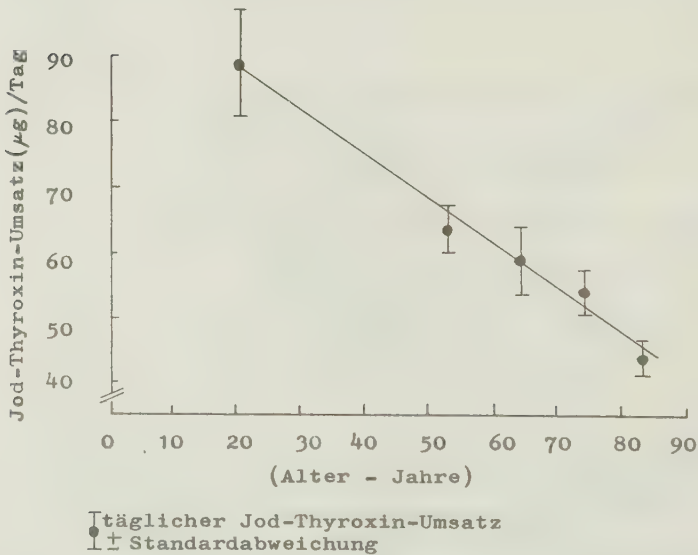


Abb. 4: Beziehung zwischen Alter und täglichem Jod-Thyroxin-Umsatz in verschiedenen Altersgruppen.
(nach GREGERMAN, 1962)

INADA geht von ähnlichen Überlegungen aus, basiert jedoch nicht auf der extrapolierenden Methode GREGERMANS. Durch Bestimmung der renalen, fecalen und thyroidalen Jod-131 clearance ($U/F/T$) rechnet er TDR aus (Thyroxine degradation rate), was der Gesamt-Umsatzrate TD bei GREGERMAN entspricht: $TDR (\mu g/Tag) = (U+F+T) \cdot X (1/Tag) \cdot PBI (\mu g/100ml)$ beziehungsweise: $TDR = DVT (1/Tag) \cdot PBI (\mu g/100ml) \cdot 10$. Auch bei dieser Arbeit zeigte sich ein deutlicher Abfall von TDS mit dem Alter, ferner abnehmende Werte sowohl von DVT (daily volume turnover) als auch von TDS und TD, wobei INADA die beiden letzteren Größen mit seinen eigenen gefundenen Werten nach GREGERMANS Methode berechnete. Allerdings konstatiert er im Gegensatz zu GREGERMAN eine im Alter unveränderte fractionale also tägliche Umsatzrate k^{25} .

Diese bisher öfters in anderen Arbeiten ohne Erklärungsversuche zitierte Widersprüchlichkeit läßt sich bei eingehender Dekaden-Tabellen-Analyse in beiden Arbeiten auflösen: von INADA wurden in der 6. und 7. Dekade keinerlei Personen untersucht, erst wieder in der 8. Dekade. Somit stimmt dann natürlich INADAS Behauptung eines unveränderten k -Wertes im Alter mit den Ergebnissen GREGERMANS überein. Nur, daß GREGERMAN sämtliche Dekaden untersuchte, einen abfallenden Wert bis zur 7. Dekade fand und ab 8. Dekade keine Veränderungen mehr messen konnte.

Insgesamt sprechen jedoch beide Untersuchungen für eine verminderte Sekretionsrate der Schilddrüse beim alten Menschen. Dies sagt natürlich noch nichts über eine tatsächliche Funktionsbeeinträchtigung des Organs aus, zumal, wenn man homeostatische Mechanismen für die Drosselung der Sekretionsrate in Betracht zieht.

IV Jod-131-Clearance-Untersuchungen

Arbeit(Indexnummer)	2	17	25
Patienten gesamt	71	131	26
weibl.	37	0	11
männl.	34	131	15
thyroidale Jod-Clearance	↓♀	↓	↓
renale Jod-Clearance	↓♀	↓	↓
fecale Jod-Clearance			↓

Tabelle 4: Thyroidale, renale und fecale Jod-Clearance im Alter.

Zeichenerklärung:

↓ = Clearance im Alter erniedrigt
 = Clearance bei gleichalten
 Frauen im Gegensatz zu Männern
 der gleichen Dekade zusätzlich
 erniedrigt.

Von insgesamt drei Autoren wird ausführlich sowohl die thyroideale als auch die renale Jod-131-Clearance untersucht ^{17,25,2}.

Übereinstimmend zeigen sich verminderte Werte mit zunehmendem Alter. Zurückgeführt wird diese Beobachtung für die renale Jod-Clearance auf die allgemein mit dem Alter abnehmende renale Funktion.

Die in der Arbeit von ALEXANDER (1964) festgestellte verminderte thyroideale und renale Jod-131-Clearance bei Frauen im Vergleich zu gleichalten Männern führt man auf die höheren Gewichte älterer Frauen zurück ².

V Anorganischer Jod-Plasma-Spiegel

Arbeit(Indexnummer)	2
Patienten gesamt	71
weibl.	37
männl.	34
PII allgemein	↓♀ ○♂
Geschlecht	↓♀ ○♂
PII-thyroidale cl.Korrel.	-♀ ○♂
PII-Alter Korrel.	+♀ ○♂
PII-renale cl.Korrel.	-♀ ○♂
PII-AIU Korrel.	+♀ ○♂

Tabelle 5: Anorganischer Jod-Plasma-Spiegel im Alter.
Zeichenerklärung:

- ↓♀ = bei Frauen im Alter abnehmend
○♂ = keine Beobachtung beim Mann
+♀ = positive Korrelation bei Frauen
-♀ = negative Korrelation bei Frauen.

Abkürzungen:

PII = anorganisches Plasma-Jod/cl.=clearance/
Korrel.=Korrelation.

ALEXANDERS Berechnung des anorganischen Jodspiegels basiert auf folgender Überlegung:

$$\text{PII(plasma-inorganic iodine)} = \frac{\text{renales Jod} \times \text{Plasma Jod-132}}{\text{renales Jod-132}}$$

Die absolute Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Jod-132 = AIU (absolute iodine uptake) wurde aus dem Produkt PBI und thyroidale Jod-132 clearance berechnet ². Der mittlere Wert des anorganischen Plasma-Jod-Spiegels liegt für beide Geschlechter bei 0,18µg/100 ml. Eine statistisch signifikante Abnahme des PII mit zunehmendem Alter konnte nur bei Frauen festgestellt werden. Somit legt diese Arbeit hauptsächlich die Vermutung nahe, daß der Jodmetabolismus in beiden Geschlechtern verschieden ist.

VI Thyroxin-Umsatz bei Fieberzuständen

Arbeit(Indexnummer)	5	20
Patienten gesamt	99	26
weibl.	0	8
männl.	99	18
T ⁴ - peripher	↓	↓
T ⁴ - bei Fieber	↑	↑
T ³ - bei Fieber		↑

Tabelle 6: Thyroxin-Umsatz während Fieberzuständen beim alten Menschen.

Zeichenerklärung:

↑ ↓ = Parameter im Alter erhöht/
erniedrigt.

Bei jüngeren und älteren Patienten zeigte sich eine gleiche Erhöhung der Umsatzhalbwertszeit für T⁴ sowie für T³ während der akuten Phase einer pulmonalen Infektion ²⁰.

Diese Arbeit dürfte wohl mit am deutlichsten die Vermutung bestätigen, daß die sonst oft bestätigte im Alter abnehmende T⁴-Umsatzrate eher eine sekundäre Antwort auf Veränderungen im Verteilungs- und/oder Gebrauchsmechanismus widerspiegelt als daß es sich um eine altersbezogene abnehmende Sekretionsfähigkeit als solche handelt.

Dem entsprechen auch Ergebnisse anderer Untersuchungen. Freies Serum-T⁴ sowie die Aufnahmefähigkeit für T³ zeigen sich unverändert im fortschreitenden Alter. Im peripheren T⁴ konnte eine Abnahme mit höheren Dezennien festgestellt werden ⁵.

VII Thyroxin-bindende Serum-Proteine

Arbeit(Indexnummer)	5	35	45	46	48	51
Patienten gesamt	99	38	122			
weibl.	0	0				
männl.	99	38				
T4 - TBP - Dissoziation		0				
T4 - TBG - Distribution	↑	↑	↑		↑	↑
T4 - TBG - Bindungskap.	↑	↑	↑	↑		
T4 - TBPA- Distribution	↓	↓	↓		↓	↓
T4 - TBPA- Bindungskap.	↓	↓	↓	↓		

Tabelle 7: Bindungskapazität und Verteilung des Thyroxin-bindenden-Präalbumins und des Thyroxin-bindenden-Globulins im Alter.

Zeichenerklärung:

↑ ↓ 0 = Parameter im Alter erhöht/
erniedrigt/unverändert.

Abkürzungen:

TBP = Thyroxin-bindende Proteine/
Bindungskap.= Bindungskapazität .

Erste Einblicke in das Zusammenspiel von Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) und Thyroxin-bindendem Präalbumin (TBPA) wurden in den frühen 60iger Jahren gewonnen ³⁵.

Die damals gemachten Beobachtungen bestätigten sich in den folgenden Jahren durch neue Untersuchungen.

Es ist als gesichert anzusehen, daß TBG und TBPA in Bezug auf Thyroxin sowohl in der endogenen Verteilung als auch in ihrer Kapazität Thyroxin zu binden in den einzelnen Lebensabschnitten in reziproker Wechselwirkung zueinander stehen ^{5,45,46,48,51} (siehe Abb.5).

In dem Maße, wie die endogene T_4 -TBG Dissoziation und die TBG Bindungskapazität in frühen Dezennien hoch, im mittleren Lebensabschnitt niedrig und in späten Dekaden erneut erhöht ist, verhält sich das Thyroxin-bindende Präalbumin(TBPA) in diesem Rhythmus umgekehrt.

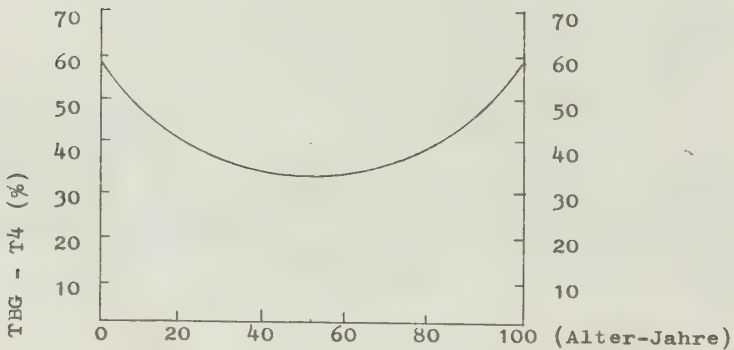
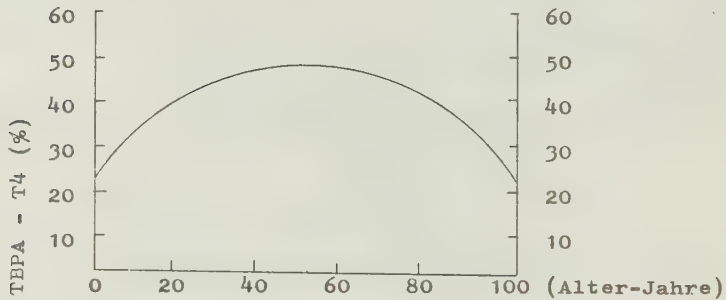


Abb. 5: An Thyroxin-bindendes-Präalbumin(TBPA) und Thyroxin-bindendes-Globulin(TBG) gebundenes Thyroxin(TBPA-T₄ und TBG-T₄) in verschiedenen Altersgruppen.
(nach BRAVERMAN, 1966)

Hier findet man ein niedriges Bindungsvermögen und niedrige Dissoziation beim jungen Menschen, erhöhte Werte in den mittleren Dekaden und erneut erniedrigte Werte im hohen Alter. Die gesamte Thyroxin-bindende Proteinmenge (TBG plus TBPA) bleibt in allen Altersstufen auf gleichem Level.

Der Einfluß von bestimmten Hormonen auf dieses Wechselspiel von TBG-TBPA wird im Kapitel B I/II diskutiert.

VIII Allgemeine Parameter

Arbeit (Indexnummer)	25	33	41	43	50
Patienten gesamt	26	610	303	181	193
weibl.	11	299		181	0
männl.	15	311		0	193
Wasser gesamt					↓
Wasser intrazellulär					↓
Wasser extrazellulär					○
O2 - Verbrauch gesamt					↓
O2 - Verbrauch/Einheit intrazell. H2O					○
Grundumsatz	↓	↓			
Gewicht der Schilddrüse		↓			
Autoantikörper			♀↑	♀↑	

Tabelle 8: Gewebsflüssigkeit, Sauerstoffverbrauch, Grundumsatz, Gewicht der Schilddrüse und Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe im Alter.

Zeichenerklärung:

↑ ↓ ○ = Parameter im Alter erhöht/
erniedrigt/gleichbleibend.

Auch im Verhalten von extrazellulärer, intrazellulärer und Gesamtkörperflüssigkeit zeigen sich Korrelationen mit dem Alter. So nehmen sowohl das Gesamtvolumen als auch die intrazelluläre Flüssigkeitsmenge von der 4. bis zur 10. Dekade hin ab, hingegen bleibt die extracelluläre Flüssigkeitsmenge über alle Altersstufen hinweg gleich. Ebenso zeigt sich auch der Sauerstoff-Verbrauch pro Einheit intrazellulärer Flüssigkeitsmenge durch alle Dezennien hindurch gleich ⁵⁰.

Trotz der technischen Schwierigkeiten bei Grundumsatzbestimmungen darf die Abnahme der Gesamt-metabolischen-Rate mit zunehmendem Alter als gesichert angesehen werden^{25,33}. Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe wurden bei einer russischen Untersuchung gefunden. Von den untersuchten Personen zeigte sich vornehmlich bei älteren Frauen eine statistisch signifikante Zunahme von Autoantikörpern gegen Schilddrüsen-Gewebe⁴¹.

TEIL B*

I Östrogene

Durch verschiedene Mechanismen sind Östrogene fähig, den Thyroxin - Metabolismus zu beeinflussen: es zeigen sich Auswirkungen auf die thyrooidale Jodanhäufung und Freisetzung. Ferner äußert sich der Östrogeneinfluß in erhöhtem TBG und in Änderungen des peripheren T₄ - Verteilungs - und Gebrauchsmechanismus, wobei man grundsätzlich zwischen pharmakologisch und physiologisch induzierten Auswirkungen unterscheiden muß.

Dabei scheint das Alter eine wichtige Determinante für die verschiedenen Thyroid-Östrogen-Effekte zu sein. Bei Tierexperimenten - wobei nie die Resultat-Abhängigkeit von der Dosis vergessen werden sollte - zeigte sich nach Östrogengabe eine erhöhte periphere T₄-Verteilungsrate ²¹.

Besonders deutlich zeigt sich der Östrogeneinfluß bei Kindern. Hier äußert er sich in stark erhöhter Radio - jodfreisetzung ¹⁴. Ein solcher Effekt konnte bei Erwachsenen nach Östrogengabe nicht festgestellt werden ⁴⁴.

Pharmakologische Östrogen-Gaben erhöhen den PBI-Level beziehungsweise die Serum-T₄-Konzentration, was auf eine zwei- bis dreifache Steigerung der TBG-Bindungskapazität zurückzuführen ist. Bei dieser Hormon-Konzentrationserhöhung nimmt die fractionale Umsatzrate proportional ab, womit die gesamte tägliche T₄ - Verteilungsrate unverändert bleibt ¹⁰.

*Bei den folgenden Kapiteln wurde auf Einzelarbeit-Besprechung im TEIL C verzichtet, da sich die meisten diebezüglichen Aussagen einerseits auf Tierversuche beziehen, die sich im Ergebnis widersprechen, zum anderen die in-vivo-Untersuchungen am Menschen nur durch pharmakologische Induktion ausgelöste Reaktionen widerspiegeln.

Der Einfluß auf das Thyroxin-bindende-Globulin (TBG) scheint kein ausschließlich spezifischer zu sein. So erhöhen Östrogene ferner die Konzentration an Corticosteroid-bindenden Globulinen, Ceruloplasmin und Reninsubstraten. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine geringe Abnahme in der TBPA-Bindungskapazität ⁴⁴.

Vom Menstruationszyklus her fand man keinen Einfluß auf den Thyroxin-Haushalt. Nur beim Pavian-Weibchen zeigte sich postovulatorisch eine PBI - Erhöhung ⁵².

II Androgene

Es liegen bisher nur wenige Arbeiten über das Zusammenspiel der Schilddrüsenhormone und der Androgene vor.

Bei der Ratte wurden verschiedene Testosteron-Einflüsse auf die Jod-131-Aufnahme beobachtet ^{29,36}. Beim Menschen ist ein Androgen-Effekt auf die Radiojodanhäufung bezogen auszuschließen ^{12,13}.

Bei pharmakologischen Dosen ist der Androgen-Einfluß auf TBG und PBI genau dem Östrogen-Effekt entgegengesetzt. So zeigt sich eine verminderte TBG - Bindungskapazität und ein herabgesetzter PBI - Level bei Gabe von Testosteron und Methyltestosteron-Präparaten ^{11,12,28}, ebenso bei Gabe von Anabolica wie 17 α -Methyl-19-nortestosteron und 17 α -Äthyl-19-nortestosteron ^{6,7,13}.

Der durch Östrogen bewirkten herabgesetzten Bindungskapazität von TBPA entspricht ein erhöhtes Bindungsvermögen des Thyroxin-bindenden-Präalbumins bei Androgengabe ⁷. So ist bei Androgenen unter Berücksichtigung des TBG - Effektes die periphere fraktionale T₄ - Umsatzrate erhöht ^{6,11,12}.

Von diesen Beobachtungen aus läßt sich auch eine Erklärungsmöglichkeit für den erhöhten TBPA-Spiegel bei Pubertierenden und den erniedrigten TBPA- beziehungsweise erhöhten TBG-Wert beim alten Menschen finden. In der Pubertät ist die adrenale Androgen-Sekretion erhöht, im Alter nimmt diese Sekretionsrate deutlich ab ⁵.

Die meisten Steroide mit hauptsächlich progestagener Aktivität zeigen keinerlei Wirkung auf die T₄-Konzentration oder den Hormontransport ²⁴. Einzig das Nor-testoid 17 α -Äthinyl-19-nortestosteron bewirkt eine verstärkte TBPA- Bindungskapazität ¹⁵.

III Adrenocorticale Hormone

Glucocorticoide und ACTH unterbinden die Schilddrüsen - Aktivität beim Menschen. Die Radiojodanhäufung ist völlig gedrosselt, sowohl bei Einmal- als auch bei Langzeitgabe von 100 mg Cortison oder mehr pro Tag ³.

Erniedrigt zeigen sich ferner die thyroideale Jod - Clearance und die Jod-Freisetzungsrate der Drüse ⁴⁹.

Auch im Tierexperiment zeigt sich der die Schilddrüsenhormonsekretion hindernde Effekt von Cortison. ACTH hat eine ähnliche Auswirkung, DOC ist ohne jeglichen Einfluß.

Die Funktionsherabsetzung des Schilddrüsenorgans durch Glucocorticoide dürfte eher auf eine direkte Beeinflussung des Thyreotropin-Sekretionsmechanismus zurückgeführt werden als auf eine Unterbindung der TSH-Wirkung am Erfolgsorgan selbst ²⁷.

Die Glucocorticoideffekte auf die Schilddrüsen-Funktion stehen in keiner Beziehung zu dem peripheren T4-Metabolismus, soweit man dies aus den einzelnen Untersuchungen ersehen kann, die teils von keinem Effekt, teils von einer leichten Erhöhung beziehungsweise Erniedrigung der T4 - Verteilungsrate sprechen ^{4,26,30}.

Sehr wahrscheinlich erniedrigen Glucocorticoide die Jod-131-Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse und den PBI-Spiegel ^{53,54}.

Bei Langzeit-Glucocorticoid-Gabe zeigt sich der PBI - Wert oft erniedrigt ²⁷, was sich zum einen durch die verminderte Hormon-Freisetzungsrate als auch durch eventuelle Änderungen der T4-bindenden Proteine erklären läßt.

Prednison vermindert die TBG-Bindungskapazität und erhöht das Bindungsvermögen von TBPA ⁴⁰.

IV Katecholamine

An isolierten Schilddrüsen-Zellen erhöhten sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin die Jod-Anhäufung ³².

In-vivo-Untersuchungen zeigten sowohl erhöhende als auch vermindernde Wirkungen auf die Aufnahmefähigkeit bei Jod-131-Aufnahmefunktionsprüfungen ²³.

Im Tierexperiment fand man bei hypophysectomierten Hunden eine Steigerung der PBI-Konzentration sowohl durch Adrenalin als auch durch Noradrenalin ¹.

In der Ratte soll Adrenalin bei Langzeitgabe die periphere T₄-Umsatzrate erhöhen ¹⁸, beim Menschen erniedrigen ohne bemerkenswerte Beeinflussung des PBI-Wertes ²².

TEIL C

Einzelarbeiten

1. Alexander, W.D., D.A. Koutras, R.McG. Harden and Sir E.Wayne: Iodine and thyroid function: Physiological significance of the plasma inorganic iodine.
J. Clin.Endocr. 24:851, 1964

An insgesamt 71 euthyreoten Personen (37 Frauen, 34 Männer) wurden für folgende Parameter die Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern untersucht: PII(plasma inorganic iodine = anorganischer Jod-Plasma-Spiegel) - AIU(absolute iodine uptake = gesamte Jod-Aufnahme) - Th.cl. und ren.cl.(thyroideale und renale Radiojodclearance).

Die Gesamtbeziehung lautet: $AIU = Th.cl. \times PII$.

PII: Der mittlere Wert des anorganischen Jod-Plasma-Spiegels wurde für beide Geschlechter auf $0.18\mu g/100ml$ errechnet.

PII-Th.cl.-Korrelation: Bei Frauen ist diese Beziehung negativ = im Alter steigt bei Frauen der anorganische Jod-Plasma-Spiegel und die thyroideale Jod-Clearance nimmt ab. Bei Männern konnte keinerlei Korrelation zwischen diesen beiden Größen festgestellt werden.

PII-AIU-Korrelation: Bei beiden Geschlechtern ist die Beziehung positiv = je höher der anorganische Jod-Plasma-Spiegel desto mehr Jodid hält die Schilddrüse zurück.

PII-Alter-Korrelation: Bei Frauen ist die Beziehung positiv = im Alter findet sich ein erhöhter anorganischer Jod-Plasma-Spiegel.

PII-ren.cl.-Korrelation: Bei Frauen ist die Beziehung negativ = mit zunehmendem Alter nimmt die renale Radiojod-Clearance ab. Für die untersuchten Männer war keine signifikante Korrelation festzustellen.

Die statistische Aufgliederung und Auswertung ist ausführlich: Aufteilung nach Dekade, Geschlecht und Anzahl der Personen innerhalb eines Dezenniums.

Für die erniedrigten renalen Clearance-Werte bei den untersuchten Frauen gibt man als Grund die höheren Gewichte der älteren Frauen an. Man konstatiert, daß der Jod-Metabolismus für beide Geschlechter verschiedenen sei ².

2. Braverman, L.E., N.A. Dawber and S.H. Ingbar:
Observations concerning the binding of thyroid
hormones in normal subjects of varying ages.
J.Clin.Invest. 45:1273, 1966

Folgende Parameter wurden an 99 gesunden männlichen
Personen im Alter von 2 bis 87 Jahre untersucht:

Endogene T4-TBG-Verteilung: Beim jungen Menschen
wurden erhöhte, im mittleren Alter erniedrigte und
beim alten Menschen erneut erhöhte Werte gefunden:
55.0 - 39,5 - 47.8% des an TBG gebundenen zugege-
benen T4.

Endogene T4-TBPA-Verteilung: Beim jungen Menschen
wurden erniedrigte, im mittleren Alter erhöhte und
beim alten Menschen erneut erniedrigte Werte ge-
funden:

26.8 - 44.6 - 36.5% des an TBPA gebundenen zugege-
benen T4.

T4-TBG-Bindungskapazität: Im Alter vermag das
Thyroxin-bindende Globulin (TBG) mehr Thyroxin zu
binden als in mittleren Altersstufen:

25.3 $\mu\text{gT}_4/100\text{ml}$ im Gegensatz zu 21.5 $\mu\text{gT}_4/100\text{ml}$.

T4-TBPA-Bindungskapazität: Im Alter vermag das
Thyroxin-bindende Präalbumin (TBPA) weniger Thyroxin
zu binden als in mittleren Altersstufen:

128 $\mu\text{gT}_4/100\text{ml}$ im Gegensatz zu 183 $\mu\text{gT}_4/100\text{ml}$.

Insgesamt an Protein-gebundenes T4: Es fand sich
in allen Altersstufen ein konstanter Wert des an
Proteine-gebundenen zugegebenen Thyroxins:

16.9 $\pm$ 3.7%.

Eiweißgebundenes Jod (PBI): Es zeigte sich keine
altersbezogene Änderung, der PBI-Mittelwert liegt
in dieser Arbeit bei 5.4 $\mu\text{g}/100\text{ml}$.

Die statistische Bearbeitung und Auswertung entspricht der Norm: Aufgliederung nach Dekade und Anzahl der männlichen Personen innerhalb der Dekaden; die angewandten technischen Methoden werden ausführlich beschrieben.

Der verminderte Wert an freiem peripheren Thyroxin im Alter wird nicht auf die Bindungskapazität der Schilddrüsenhormon-bindenden Proteine zurückgeführt. Man hält eher Änderungen in der zellulären Aufnahme für wahrscheinlich, unter Umständen auch Änderungen des Hormon-Metabolismus selbst. Eine Abnahme der Umsatzrate der Schilddrüse mit fortschreitendem Alter wird auf keinen Fall auf Veränderungen der Thyroxin-bindenden Proteine zurückgeführt ⁵.

3. Correns, H.J.: Radiojodtest-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Lebensalter.
Ztschr. f. Alternsf. 19:109, 1966

Diese Jenaer Arbeit ist leider nur als Kongreßbericht zugänglich gewesen; die Originalarbeit wäre bei dem großen Untersuchungsstamm (1527 Personen: 1131 Frauen und 396 Männer) bestimmt hochinteressant gewesen und auch von ausgesprochen großer statistischer Relevanz.

24-Stunden-Jod-131-Aufnahmetest: Der Wert zeigt eine deutliche Abnahme mit zunehmendem Alter.

Eiweißgebundenes Jod (PBI): Hier findet sich im Alter eine leichte Erhöhung des Wertes.

Anmerkungen zur statistischen Bearbeitung sind aus den obengenannten Gründen nicht möglich gewesen.

Der erhöhte PBI-Wert im Alter wird auf einen größeren Normbereich als solchen bei älteren Menschen zurückgeführt⁸.

4. Gaffney, G.W., R.Gregerman, M.J.Yiengst and N.W. Shock: Serum protein-bound iodine concentration in blood of euthyroid men aged 18 to 94 years.
J.Geront. 15:234, 1960

An insgesamt 192 Männern im Alter von 18 bis 94 Jahre wurde das eiweißgebundene Jod (PBI) mit zwei verschiedenen Methoden bestimmt, dabei ergaben sich folgende Werte:

PBI: $6.55 \pm 1.2 \mu\text{g}/100\text{ml}$ (Bestimmung mit Chlorsäure),

PBI: $4.97 \pm 0.87 \mu\text{g}/100\text{ml}$ und

$5.53 \pm 0.90 \mu\text{g}/100\text{ml}$ (Bestimmung durch alkalische Verbrennung; die beiden Werte wurden bei dieser Methode in zwei verschiedenen Labo-
ratorien ermittelt).

Bei der statistischen Bearbeitung fehlt die Aufteilung der Personen in Dekaden.

Ein altersbezogener Wert für das eiweißgebundene Jod (PBI) konnte nicht ermittelt werden ¹⁶.

5. Gaffney, G.W., R.Gregerman and N.W. Shock:
Relationship of age to the thyroïdal accu-
mulation, renal excretion and distribution
of radioiodide in euthyroid man.
J.Clin.Endocr. 22:764, 1962

Nach intravenöser Gabe von $15\mu\text{c}$ "Carrier"-freiem
Jod-131 wurden bei 131 Männern im Alter von 41 bis 94
Jahre Plasma- und Urinuntersuchungen vorgenommen:

Jod-131-Aufnahme: Beim 2-Stunden-Jod-131-Aufnahme-
test wurden in der 5. Dekade $15.1 \pm 5.3\%$ der gegebe-
nen Dosis, in der 10. Dekade $9.0 \pm 0.9\%$ aufgenommen.
Die Werte für den 6-Stunden-Jod-131-Aufnahmetest
liegen in der 5. Dekade bei $24.5 \pm 10.4\%$ und in der
10. Dekade bei $15.9 \pm 2.9\%$ der gegebe-
nen Dosis, beim 24-Stunden-Jod-131-Aufnahmetest
liegen die Werte in der 5. Dekade bei $37.1 \pm 16.7\%$
und in der 10. Dekade bei $30.6 \pm 2.7\%$
der gegebenen Dosis.

Thyroidale Radiojod-Clearance: Hier zeigt sich
ein abfallender Wert von der 5. Dekade zur 10. De-
kade hin von 21.6 ± 13.8 ml Plasma/min auf
 10.3 ± 1.4 ml Plasma/min.

Renale Radiojod-Clearance: Auch hier finden sich
mit dem Alter abnehmende Werte:

von 27.8 ± 4.8 ml Plasma/min in der 5. De-
kade auf 14.2 ± 0.4 ml Plasma/min in der 10. De-
kade.

Rate index: Als Variante der Aufnahmewerte zeigt
auch der "rate-index" - ausgedrückt in Prozent
der aufgenommenen Dosis pro Stunde von der 5. De-
kade zur 10. Dekade einen abfallenden Wert:
 $2.4 \pm 1.3\%$ in der 5. Dekade und $1.4 \pm 0.5\%$ in der zehnten.

Die statistische Aufteilung und Auswertung erfolgt innerhalb der Dekaden 5 bis 10 und nach Anzahl der männlichen Personen in diesen.

Als Ursache für die beobachteten Veränderungen im Schilddrüsenmetabolismus sehen die Verfasser eine altersbezogene Abnahme in der peripheren Verteilungsrate und eine Abnahme der metabolischen Umsatzrate der Schilddrüsenhormone selbst. Der Meinung, in dem Produkt aus Radiojod-Clearance und konstantem Jod-Plasma-Spiegel einen Ausdruck für die absolute Schilddrüsenumsatzrate zu sehen, schließen sich die Autoren nicht an, da sie die individuellen Schwankungen des Jod-Plasma-Spiegels für zu groß halten ¹⁷.

6. Gregerman, R.I., G.W. Gaffney and N.W. Shock:
Thyroxine turnover in euthyroid man with special
reference to changes with age.
J.Clin. Invest. 41:2065, 1962

Untersuchungen an 73 euthyreoten Männern dienten der ausführlichen Diskussion und Analyse neu aufgestellter Parameter als Ausdruck für die Umsatzrate der Schilddrüse (siehe auch Abb.3 und 4):

TDS(thyroxine distribution space= Thyroxin-Verteilungsvolumen): Das Thyroxin-Verteilungsvolumen zeigt eine deutliche Abnahme von 12.34 ± 3.46 (1) in der 3.Dekade auf 9.05 ± 2.89 (1) in der 10.Dekade, wobei sich der Abfall erst in der 6.Dekade bemerkbar machte.

t 1/2: Die Zeit, die notwendig ist, damit die Plasma-Radiojodaktivität auf die Hälfte des Konzentrationswertes bei der Zeit Null abgefallen ist, verlängert sich von 6.7 Tagen in der 3. Dekade auf 9.1 Tage in der 7. Dekade.

k(fractional turnover rate= fraktionale Umsatzrate): Der Anteil des Gesamthormon-"pools" pro Tag nimmt von der 3. Dekade mit 0.107 ± 0.15 zur 7.Dekade mit 0.086 ± 0.13 deutlich ab. Ab der 8.Dekade konnte kein Abfall des Wertes mehr festgestellt werden. Der Wert errechnet sich aus $\ln 2 / t \frac{1}{2}$.

TD(daily thyroxine degradation rate= täglicher Hormonumsatz der Schilddrüse): Der Ausdruck für den täglichen Hormonumsatz der Schilddrüse errechnet sich nach: TDS x k x PBI (μ g). Es zeigt sich ein fünfzigprozentiger Abfall des Wertes von der 3. zur 10. Dekade hin: von $88.65 \pm 24.88 \mu$ g/Tag auf $42.38 \pm 0.77 \mu$ g/Tag.

eiweißgebundenes Jod (PBI): In den einzelnen Altersstufen zeigte sich keine Veränderung des PBI-Wertes, der Mittelwert wurde zu 6.5 μ g/100ml errechnet.

ETT(extrathyroidales Thyroxin): Auch dieser Parameter - TDSxPBI - nimmt von der 3. Dekade zur zehnten hin ab: von 54.5 $\pm$ 303.3 μ g auf 530.3 $\pm$ 34.9 μ g.

In der sonst ausgezeichnet statistisch ausgewerteten Arbeit fehlen leider Messungen jeglicher Art in der 4. und 5. Dekade.

Die oben beschriebenen abfallenden Werte in höheren Dezennien versuchen die Autoren durch einen möglichen Aktivitäts-Abfall der verantwortlichen Hormonenzymssysteme zu erklären. Die Abnahme des Gesamt-Metabolismus beim alten Menschen deutet vielleicht den verminderten TDS-Wert. Die Beobachtung, daß Androgene im Alter weniger sezerniert werden, könnte vielleicht die Erhöhung von $t_{1/2}$ im Alter erklären. Der verminderte Hormon-Umsatz der Schilddrüse wird als homeostatischer Ausgleich an Veränderungen im peripheren Verbrauch gesehen.¹⁹.

7. Gregerman, R.I. and N.Solomon: Acceleration of thyroxine and triiodothyroxine turnover during bacterial pulmonary infections and fever: implications for the functional state of the thyroid during stress and in senescence.
J.Clin.Endocr. 27:93, 1967

Bei insgesamt 26 Patienten (8 Frauen, 18 Männer) innerhalb der Dekaden 2 bis 9 wurden der T⁴- und der T³-Umsatz während akuter Fieberphasen und während der Rekonvaleszenz gemessen:

T⁴-Jod-131-Halbwertszeit: Die Halbwertszeit verkürzte sich von $t_{1/2}$ 10.8 2.0 Tage auf
 $t_{1/2}$ 2.3 0.9 Tage während der hypermetabolischen Periode.

T³-Jod-125-Halbwertszeit: Die Halbwertszeit verkürzte sich von $t_{1/2}$ 33.7 Stunden auf
 $t_{1/2}$ 8.8 Stunden während der hypermetabolischen Periode.

Sowohl die jüngeren wie die älteren Patienten zeigten diese Umsatzveränderungen während der beiden Phasen: Fieber und Erholung, was die Autoren auf eine vermehrte Schilddrüsen-Sekretion zurückführen.

Das eiweißgebundene Jod (PBI) zeigte keinerlei Veränderungen während beider Perioden.

Die statistische Bearbeitung ist ausgezeichnet: genaueste Aufteilung nach Geschlecht, Alter, Dekade und Anzahl der Patienten innerhalb der Dekaden.

Aus den Gesamt-Daten ziehen die Verfasser den Schluß, daß es sich bei dem allgemein mit dem Alter abfallenden Thyroxinumsatz unter normalen Bedingungen eher um einen sekundären Vorgang handelt, der vielleicht in Hormon-Verteilungsmechanismen und in Hormon-Gebrauchsveränderungen zu sehen ist ²⁰.

8. Inada, M., K.Koshiyama, K.Torizuka, H.Akagi and T. Miyake: Clinical studies on the metabolism of ^{131}I -labelled L-Thyroxine. J.Clin.Endocr. 24:775, 1964

Es wurden insgesamt 26 Personen untersucht (11 Frauen, 15 Männer: davon 10 Gesunde, 8 mit Hyperthyreose und weitere 8 mit Hypothyreose).

Die Autoren weisen zu Beginn auf die vielleicht generell erhöhten Werte bei den Untersuchungen durch die jodhaltige Fischnahrung in ganz Japan hin.

Zum einen wurden die Ergebnisse mit der extrapolierenden Methode ausgewertet, zum anderen entwickelten die Verfasser eine eigene Methode: drei verschiedene Jod- ^{131}I -Clearance-Werte wurden ermittelt: die renale, fecale und thyroideale Jod- ^{131}I -Clearance (U/F/T). Mit diesen drei Faktoren wurde dann TDR (thyroxine degradation rate = Gesamt-Umsatzrate pro Tag) nach:

$\text{TDR}(\mu\text{g}/\text{Tag}) = (\text{U} + \text{F} + \text{T} + \text{X}) (1/\text{Tag}) \times \text{PBI}(\mu\text{g}/100\text{ml})$ bestimmt. Ebenso beruhten die Berechnungen des DVT (daily volume turnover) auf diesen drei Größen:

$\text{DVT} (1/\text{Tag}) = \text{TDR} (\mu\text{g}/\text{Tag}) / \text{PBI} (\mu\text{g}/100\text{ml})$.

PBI: Der Wert des eiweißgebundenen Jods (PBI) zeigte keine altersgebundene Veränderung, der Mittelwert betrug 4.2 bis 5.7 $\mu\text{g}/100\text{ml}$.

DVT: In der Altersgruppe unter 50 Jahren wurde ein Wert von 1.07 1/Tag, in der Altersgruppe über 50 ein Wert von 0.67 1/Tag ermittelt.

TDR: Der tägliche Schilddrüsen-Thyroxine-Umsatz zeigte einen Abfall von 60.6 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ in der Gruppe unter 50 Jahren auf 28.2 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ bei den Personen über 50.

Bei den vergleichend angestellten Rechnungen durch Extrapolieren ergab sich zwar bei $t \ 1/2$ und TDS ebenfalls ein absinkender Wert mit zunehmendem Alter, die fractionale Umsatzrate k wurde jedoch als unverändert berechnet.

Untersucht wurden ferner noch die metabolische Rate BMR, die ebenfalls mit dem Alter abnimmt und die 24-Stunden-Jod-131-Aufnahme, die altersbezogen abnehmende Werte zeigte.

Es wurden nur insgesamt 10 gesunde Personen untersucht, davon 1 Frau und 9 Männer, eine Dekadeneinteilung war somit unmöglich; es wurde daher nur in eine Gruppe unter und eine Gruppe über 50 Jahre eingeteilt. Untersuchungen in der 6. und 7. Dekade bei diesen gesunden Personen fehlen völlig. Wenn nun in dieser Arbeit ein im Alter nicht abnehmendes k konstatiert wird, so ist dieser angebliche Widerspruch zu GRÖGERMANS Forschung und Ergebnis natürlich verständlich: denn er fand ein abnehmendes k ja nur bis zur 7. Dekade hin und konnte es ab der 8. Dekade ebenfalls konstant messen ²⁵.

9. MacGavack, Th. H. and W. Segers: The status of the thyroid gland after age 50. Metabolism 8:136, 1959

Bei dieser sehr umfangreichen, ausschließlich auf ältere Menschen bezogenen Arbeit (311 Männer, davon 80% über 60 Jahre und 21% 80 Jahre alt und 299 Frauen, davon 85% älter als 60 Jahre und 24% 80 Jahre alt) wurden fünf Parameter untersucht:

Gewicht des Schilddrüsenorgans: Unabhängig vom Geschlecht zeigte sich eine ständige Abnahme des Organgewichtes bis zum 80. Lebensjahr, danach konnte keine weitere Gewichtsabnahme mehr festgestellt werden.

Metabolische Umsatzrate: In 22 Prozent der Fälle wurde eine Grundumsatzbestimmung durchgeführt, wobei der Wert nur bis zum 80. Lebensjahr abfiel, danach keinerlei Abfall mehr zeigte, was die Verfasser im Sinne einer natürlichen Auslese erklären: daß also nur diejenigen Menschen ein so hohes Alter erreichen, deren Stoffwechselintensität ein bestimmtes Mindestmaß nicht unterschreitet.

24-Stunden Jod-131-Aufnahme: Auch hier fand man eine ständig zunehmende Abnahme des Wertes bis zum 80. Lebensjahr von 30 % der gegebenen Dosis in der 3. Dekade auf 20% der gegebenen Dosis in der 8. Dekade. In der neunten und zehnten Dekade erreichte die Aufnahmefähigkeit jedoch wieder den Prozentsatz der 40-60jährigen von 24%.

TSH-Zugabe: Nach Thyreotropinzufuhr (5 Einheiten) stieg die Aufnahmefähigkeit für Jod-131 generell wieder an.

PBI: Für das eiweißgebundene Jod (PBI) wurde ein vom Alter unabhängiger Mittelwert von $5.94 \mu\text{g}/100\text{ml}$ ermittelt.

Die statistische Bearbeitung entspricht der Norm:
Aufgliederung nach Geschlecht, Dekade und Anzahl der
untersuchten Personen innerhalb der Dezennien ³³.

10. MacGregor, G.A. and H.Wagner: The influence of age on excretion of radioactive iodine. The Lancet ii:612, 1958

Von den insgesamt 2000 Patienten, deren Urin untersucht wurde, zog man nur 197 Fälle(147 Frauen, 50 Männer) zur Auswertung heran, da ausschließlich bei diesen das Kriterium "euthyreot" gegeben schien.

Innerhalb von 48 Stunden wurde die Jod-131 Ausscheidung dreimal gemessen, aus diesen Werten berechnete man dann den T-Index nach: $\frac{(0-8) \text{ Std.}\% \times 100}{(8-24) \text{ Std.}\% \times (0-40) \text{ Std.}\%}$

Bei diesen Messungen ergab sich ein Abfall des Wertes mit steigendem Alter.

Das Alter der Patienten wird in zwei Gruppen eingeteilt: 20-49 Jahre und 50-82 Jahre, nähere Aufgliederungen fehlen ³⁴.

11. Masi, R., M.Serio, G.Salani, M.Fallani and F. Grandonico: The thyroxine binding capacity of serum proteins, the dissociation rate and the electrophoretic pattern of the bound thyroxine (TBP-T₄) in aged subjects. G.Geront. 12:159, 1964

An 38 Männern wurden folgende Parameter untersucht:

Thyroxin-bindende Proteine: Das Bindungsvermögen der Thyroxin-bindenden Proteine ist in allen Altersstufen gleich und beträgt 0.975 bis 0.933 $\mu\text{gT}_4/100\text{ml}$.

TBG - TBPA: In denselbem Maß wie TBG bei älteren Menschen zunimmt, nimmt TBPA im Alter ab.

Die statistische Auswertung bezieht sich auf eine Altersgruppe von 18 bis 33 Jahre und 69 bis 87 Jahre. Die 5. und 6. Dekade wurde nicht untersucht, ausführliche Beschreibung der technischen Untersuchungsmethode fehlt. Auch fehlen Einzel-Personen-Werte, es werden nur zwei Gruppen-Mittelwerte angegeben: einer für die jüngere und der andere für die ältere Personengruppe ³⁵.

12. Motta, L., D. Papalia, P. Casale and R. Vigneri:
La funzione tiroidea nel soggetto anziano
normale.
G. Geront. 15:917, 1967

Es wurden 18 Patienten im Alter von 60 bis 83 Jahre
(8 Frauen, 10 Männer) im Vergleich zu einer nicht
näher beschriebenen Gruppe jüngerer Personen unter-
sucht.

Jod-131-Aufnahme: Das Verhältnis der Aufnahmewerte
in Prozent der Anfangsdosis beträgt beim 6-Stunden-
Jod-131-Aufnahmetest zwischen Männern und Frauen
18% zu 16% der gegebenen Dosis und ist im Vergleich
zu den jüngeren Personen allgemein vermindert.
Beim 24-Stunden-Aufnahmetest für Jod-131 liegt das
Verhältnis zwischen Männern und Frauen bei 19.4%
zu 27% der anfangs gegebenen Dosis.

Thyreotropinstimulation: Es zeigt sich eine erhöhte
Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Jod-131 nach
TSH-Gabe in höheren Dezennien.

Die statistische Auswertung und Analyse ist ausge-
sprochen gut, so wird neben dem Alter und dem Ge-
schlecht der untersuchten Personen auch deren Gewicht,
die Körperlänge und der jeweilige Grundumsatzwert ange-
geben. Leider fehlen sämtliche Werte der nicht näher
bezeichneten jüngeren Gruppe ³⁸.

13. Shock, N.W., D.M. Watkin, M.J.Yiengst, A.H. Norris, G.W.Gaffney, R.I.Gregerman and J.A. Falzone: Age differences in the water content of the body related to basal oxygen consumption in males.
J.Geront. 18:1, 1963

Insgesamt 193 männliche Patienten wurden auf die gesamte Körperflüssigkeit, auf das extra- und das intrazelluläre Volumen untersucht.

Gesamt-Körperflüssigkeitsmenge: Die Gesamt-Körperflüssigkeitsmenge nimmt von der 4. Dekade zur 10. Dekade hin ab: von 38.4 (1) auf 30.9 (1).

extrazelluläre Flüssigkeitsmenge: Die extrazelluläre Flüssigkeitsmenge bleibt in allen Altersstufen konstant, es wurde ein Mittelwert von 11.0 bis 11.5 (1) errechnet.

intrazelluläre Flüssigkeitsmenge: Die intrazelluläre Flüssigkeitsmenge nimmt demnach mit steigender Dekade ab.

Sauerstoff-Verbrauch: Der Sauerstoff-Verbrauch pro Einheit intrazellulärer Flüssigkeitsmenge bleibt in allen Dezennien konstant, das heißt, daß die funktionstüchtigen Zellen beim alten Menschen ebensoviel Sauerstoff verbrauchen wie die intakten Zellen eines jungen Menschen.

Sauerstoff-Gesamt-Verbrauch: Der Sauerstoff-Gesamt-Verbrauch nimmt mit fortschreitendem Alter ab.

Die Statistik gliedert die Altersstufen genau auf und gibt die Anzahl der in einem Dezennium untersuchten Patienten an ⁵⁰.

14. Quimby, E.H., S.C. Werner and Ch. Schmidt:
Influence of age, sex and season upon radio-
iodine uptake by the human thyroid.
Proc.Soc.exp.Biol. 75:537, 1950

Die 24-Stunden-Jod-131-Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse wurde bei insgesamt 952 Personen gemessen (668 Frauen, 284 Männer). Keinerlei Schilddrüsendisfunktion zeigten nur 38 der Untersuchten. Es wurden drei Faktoren bei den Aufnahmetests berücksichtigt: das Alter, das Geschlecht und eventuelle Einflüsse durch die Jahreszeit:

Alter: Von der 2. bis zur 8. Dekade zeigte sich eine fortschreitend verminderte Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Jod-131 im 24-Stunden Aufnahmetest(Werte siehe Abb.1).

Geschlecht: Es fand sich innerhalb dieser Werte für die Frauen eine etwas stärkere Aufnahmefähigkeit für Jod-131 im Alter gegenüber den gleichalten Männern.

Jahreszeit: Jahreszeitliche Schwankungen konnten zwar individuell festgestellt werden, eine allgemein-signifikante Jahreszeit-Abhängigkeit in Bezug auf die Jod-131-Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse zeigte sich jedoch nicht.

Die statistische Bearbeitung der untersuchten Personen ist ausführlich: genaue Aufteilung der einzelnen Dekaden, Angabe nach Geschlecht und Anzahl innerhalb der Dezenen, ferner exakteste Jahreszeitanalysen.

Die Autoren diskutieren zwar verschiedene Ursachen für die verminderte Aufnahmefähigkeit des Schilddrüsenorgans, legen sich jedoch nicht fest.

So werden als Ursachen für die verminderte Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für Jod-131 im Alter eine Gesamtfunktionsabnahme, ein verminderter peripherer Gebrauch an Schilddrüsenhormonen oder ein Mechanismus, der sich zum einen einflußreich auf die abnehmende Aufnahmefähigkeit zeigt, zum anderen aber die generell sekretorische Aktivität der Schilddrüse unbeeinflußt läßt diskutiert ⁴.

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der Frage nach Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und der Schilddrüsenhormone im fortgeschrittenen Alter liegen folgende Kenntnisse und Ergebnisse vor:

1. Die Speicherungsfähigkeit der Schilddrüse (Jodinationsphase) ist im höheren Alter herabgesetzt 8,17,25,33,38,39,42,48.
Wird die Schilddrüse mit Thyreotropin stimuliert, entspricht die Speicherungsfähigkeit allen Altersstufen und ist nicht vermindert 33.
2. Im Mittel ist das Eiweißgebundene-Jod (PBI) in allen Altersstufen von 20 bis 100 Jahre in der gleichen Größenordnung; es zeigt keine altersgebundene spezifische Veränderung 5,16,19,25,31,33.
3. Verteilungsvolumen, Halbwertszeit, fractionale Umsatzrate und täglicher Hormonumsatz, die mit radioaktivem Jod ermittelt wurden, zeigen mit zunehmendem Alter ebenfalls deutliche Änderungen 19,25.
Verteilungsvolumen, fractionale Umsatzrate und tägliche Umsatzrate nehmen in hohen Dezennien ab, die Halbwertszeit dementsprechend zu.
4. Thyroidale, renale und fecale Jod-Clearance nehmen mit zunehmendem Alter ab 16,35.
5. Der anorganische Jod-Plasma-Spiegel nimmt bei älteren Frauen zu, über ähnliches Verhalten bei älteren Männern wird nicht berichtet 2.

6. Während akuter Fieberphasen und somit wohl allgemein unter Stress-Situationen nehmen sowohl der T4-Jod-131 Plasma-Spiegel als auch der T3-Jod-125 Plasma-Spiegel bei älteren Menschen zu und fallen beide in der Erholungsphase auf ihre Normalwerte in den entsprechenden Dekaden zurück 5,20.
7. Mit zunehmendem Alter überwiegt die T4-TBG-Bindung im Vergleich zur T4-TBPA-Bindung, ebenso steigt die T4-TBG - Verteilung an, die T4-TBPA-Verteilung fällt ab 5,8,45,46,50,51.
8. Bei älteren Frauen scheinen vermehrt Auto-Antikörper gegen Schilddrüsen-gewebe vorzuliegen 38,48.
9. Das Schilddrüsen-Organ-Gewicht nimmt mit zunehmendem Alter ab 33.

Die Ursache für die verminderten und schwächeren Funktionsabläufe in der Schilddrüse beim älteren Menschen sehen fast alle Autoren nicht in einer Funktionsverminderung der Schilddrüse als solcher sondern vielmehr in Sekundärmechanismen, die eventuell in peripheren Verteilungs- und Gebrauchswegen zu suchen sind. Forschungsergebnisse, die die Ursachen betreffen würden, liegen noch nicht vor.

Übersichtstafel

Arbeit (Indexnummer)	2	5	8	16	17	19	20	25	31	33	34	35	37	38	39	41	42	43	45	46	47	48	50	51
Patienten gesamt	71	99	1527	192	131	73	26	10		610	197	38	190	18	39	303	952	181	122		37		193	
weibl.	37	0	1131	0	0	0	8	1		299	147	0	130	8			668	181					0	
männl.	34	99	396	192	131	73	18	9		311	50	38	60	10			284	0					193	
1-Std.-J-131 Aufnt.																			↓↑					
2-Std.-J-131 Aufnt.					↓														↓↑					
3-Std.-J-131 Aufnt.																			↓↑					
6-Std.-J-131 Aufnt.					↓									↓					↓↑					
Gschl.														♂↑										
24Std.-J-131 Aufnt.			↓		↓			↓		↓		↓	↓	↓			↓		↓↑			↓		
Gschl.																	♀↑							
J. Zeit																	0							
48Std.-J-131 Aufnt.												↓							↓↑					
Rate-Index					↓						↓											↑		↑
T-Index																								
Aufn.n.TSH-Gabe														↓					↓↑					
PBI			0	0↑	0		0	0	0															
TDS					↓			↓																
t 1/2					↑			↑																
k					↓			↓																
DVT								↓																
TD bzw. TDR					↓			↓																
ETT					↓			↓																
thyroidale Jod-Cl.	↓♀				↓			↓																
renale Jod-Cl.	↓♀				↓			↓																
fecale Jod-Cl.								↓																
PII allgemein	?																							
Geschl.	♀↑																							
PII-th.Cl. Korrekt.	-♀																							
PII-Alter Korrekt.	+♀																							
PII-ren.Cl. Korrekt.	-♀																							
PII-AIU Korrekt.	+♀																							
T4 - peripher	↓							↓																
T4 - bei Fieber	↑							↑																
T3 - bei Fieber								↑																
T4-TBP- Dissoziat.												0												↑
T4-TBG- Verteilg.	↑		↑									↑							↑		↑			
T4-TBG- Bind. Kap.			↑									↑		↑					↑		↑			
T4-TBPA-Verteilg.	↓		↓									↓							↓		↓			↓
T4-TBPA-Bind. Kap.			↓									↓		↓					↓		↓			
Wasser gesamt																							↓	
Wasser intrazell.																							0	
Wasser extrazell.																							0	
O2 Verbrauch ges.																							0	
O2 Vbr./Einh. Wi.																							0	
Grundumsatz								↓			↓													
Schilddr.Org.Gw.											↓													
Autoantikörper																♀↑		♀↑						

Tabelle 9: Schilddrüsenparameter-Veränderungen mit steigendem Alter beim Menschen- (Zeichenerklärung und Abkürzungen siehe Außenseite des Doppelbogens).

Zeichenerklärung:

$\uparrow \downarrow \circ$ = Parameter im Alter erhöht/
erniedrigt/unverändert
 $\delta \varphi / \uparrow \downarrow$ = Parameter beim betreffenden
Geschlecht gegenüber dem
anderen Geschlecht höher
bzw. niedriger.

Abkürzungen:

Aufnt. = Aufnahmetest/Gschl. = Geschlecht/J. Zeit = Jahreszeit/TDS = sichtbares Thyroxin Verteilungsvolumen/ $t_{1/2}$ = Thyroxin Umsatz-Halbwertszeit/ k = fraktionale Umsatzrate/DVT=Thyroxinumsatzvolumen
ETT = extrathyroidales Thyroxin /
TD = tägliche gesamte Thyroxin Umsatzrate/Cl. = Clearance/PII = anorganischer Jod - Plasma - Spiegel/
th. = thyroidal/ren. = renal/AIU = absolute Jodaufnahme/Korrekt.=
Korrelation/Dissoziat. = Dissoziation/ Verteilg. = Verteilung/Bind.
Kap. = Bindungs -Kapazität/ ges. = gesamt/Vbr. = Verbrauch/ Einh.Wi.= pro Einheit intrazellulärer Flüssigkeitsmenge/ Schilddr.Org.Gw. = Schilddrüsen-Organ-Gewicht.

Literaturverzeichnis

1. Ackerman, N.B. and W.L.Arons: Iodide release from the thyroid as an acute response to epinephrine and norepinephrine.
Endocrinology 71:7, 1962
2. Alexander, W.D., D.A. Koutras, R.mcG. Harden and Sir E.Wyne: Iodine and thyroid function: physiological significance of the plasma inorganic iodine.
L.Clin.Endocr. 24:851, 1964
3. Berson, S.A. and R.S. Yalow: The effect of cortisone on the iodine accumulating function of the thyroid gland in euthyroid subjects.
J.Clin.Endocr. 12:407, 1952
4. Blomstedt, B. and J.Einhorn: Effect of cortisone on the peripheral degradation of ^{131}I -thyroxine.
J.Clin.Endocr. 25:181, 1965
5. Braverman, L.E., N.A.Dawber and S.H. Ingbar: Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages.
J.Clin.Invest. 45:1273, 1966
6. Braverman, L.E. and S.H. Ingbar: Effects of norethandrolone on the transport in serum and peripheral turnover of thyroxine.
J.Clin.Endocr. 27:389, 1967

7. Braverman, L.E., E.L. Socolow, K.A. Woeber and S.H. Ingbar: Effect of norethandrolone on the metabolism of 125-I-labeled thyroxine-binding prealbumin.
J.Clin.Endocr. 28:831, 1968
8. Correns, H.J.: Radiojodtest-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Lebensalter.
Ztschr.f.Alternsf. 19:109, 1966
9. Danowski, T.S.: Clinical endocrinology Vol.II: Thyroid.
Williams and Wilkins company, Baltimore S.158, 1962
10. Dowling, T., N.Freinkel and S.H.Ingbar: The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine.
J.Clin.Invest. 39:1119, 1960
11. Engbring, N.H. and W.W. Engstrom: Effects of estrogen and testosterone on circulating thyroid hormone.
J.Clin.Endocr. 19:783, 1959
12. Federman, D.D., J. Robbins and J.E. Rall: Effects of methyl testosterone on thyroid function, thyroxine metabolism and thyroxine-binding protein.
J.Clin.Invest. 37:1024, 1958
13. Feldman, E.B. and A.C. Carter: Endocrinologic and metabolic effects of 17 α -methyl -19 nortestosterone in women.
J.Clin.Endocr. 20: 842, 1960

14. Fisher, D.A. and T.H. Oddie: Thyroxine secretion rate during infancy: Effect of estrogen.
J.Clin.Endocr. 23:811, 1963
15. Florsheim, W.H. and M.A. Faircloth: Effect of oral ovulation inhibitors on serum protein, -bound iodine and thyroxine binding proteins.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 117:56, 1964
16. Gaffney, G.W., R. Gregerman, M.J. Yienst and N.W. Shock: Serum protein bound iodine concentration in blood of euthyroid men aged 18 to 94 years.
J.Geront. 15:234, 1960
17. Gaffney, G.W., R. Gregerman and N.W. Shock: Relationship of age to the thyroïdal accumulation, renal excretion and distribution of radioiodide in euthyroid man.
J.Clin. Endocr. 22:784, 1962
18. Galton, V.A.: Thyroid hormone-catecholamine relationships.
Endocrinology 77:278, 1965
19. Gregerman, R.I., G.W.Gaffney and N.W. Shock: Thyroid turnover in euthyroid man with special reference to changes with ages.
J.Clin.Invest. 41:2065, 1962
20. Gregerman, R.I. and N.Solomon : Acceleration of thyroxine and triiodothyroxine turnover during bacterial pulmonary infections and fever: implications for the functional state of the thyroid during stress and the senescence.
J.Clin.Endocr. 27:93, 1967

21. Grosvenor, C.E.: Effects of estrogen upon thyroidal I-131 release and excretion of thyroxine in ovariectomized rats.
Endocrinology 70:673, 1962
22. Hays, M.T. and D.H. Solomon: Effect of epinephrine on radiothyroxine turnover rate in euthyroid men.
Clin.Res. 12:270, 1964
23. Hays, M.T.: Effect of epinephrine on radioiodide uptake by the normal human thyroid.
J.Clin.Endocr. 25:465, 1965
24. Hollander, C.S., A.M. Garcia, S.H. Sturgis and H.A. Selenkow: Effects of oral ovulation inhibitors on serum protein-bound iodine and thyroxine binding proteins.
New Eng.J.Med. 269:501, 1963
25. Inada, M., K.Koshiyama, K.Torizuka, H.Akagi and T.Miyake: Clinical studies on the metabolism of 131-I-labeled L-Thyroxine.
J.Clin.Endocr. 24:775, 1964
26. Ingbar, S.H. and N.Freinkel: The influence of ACTH, cortisone and hydrocortisone on the distribution and peripheral metabolism of thyroxine.
J.Clin.Invest. 34:1375, 1955
27. Ingbar, S.H. and N. Freinkel: ACTH, cortisone and the metabolism of iodine.
Metabolism 5:652, 1956

28. Keitel, H.C. and M.G. Sherer: Marked depression of the plasma protein-bound iodine concentration in the absence of clinical hypothyroidism during testosterone medication.
J.Clin.Endocr. 17:654, 1957
29. Kochakian, C.D. and W.W. Evans: The iodine metabolism of the thyroid of androgen-treated rats.
Endocrinology 58:279, 1956
30. Kumar, R.S., B.U. Musa, W.G. Appleton and J.T. Dowling: Effect of prednisone on thyroxine distribution.
L.Clin.Endocr. 28:1335, 1968
31. Lederer, L. and J.P. Bataille: La fonction thyroïdienne du vieillard et sa réponse à la thyrostimuline.
Rev.Franc.Geront. 15:73, 1969
32. Maayan, M.L. and S.H. Ingbar: Epinephrine: Effect on uptake of iodine by dispersed cells of calf thyroid gland.
Science 162:124, 1968
33. MacGavack, Th.H. and W. Seegers: The status of the thyroid gland after age 50.
Metabolism 8:136, 1959
34. MacGregor, G.A. and H. Wagner: The influence of age on excretion of radioactive iodine.
The Lancet ii:612, 1958

35. Masi, R., M.Serio, G.Salani, M.Fallani and F.Grandonico: The thyroxine binding capacity of serum proteins, the dissociation rate and the electrophoretic pattern of the bound thyroxine (TBP-T₄) in aged subjects.
J.Geront. 12:159, 1964
36. Money, W.L., L.Kraintz, J.Fager and L. Kirschner: The effects of various steroids on the collection of radioactive iodine by the thyroid gland of the rat.
Endocrinology 48:682, 1951
37. Mostbeck, A.: Die Schilddrüse im Alter.
Wiener klin.Wochenschr. 14:252, 1960
38. Motta, L., D.Papalia, P. Casale and R. Vigneri: La funzione tiroidea nel soggetto anziano normale.
G.Geront. 15:917, 1967
39. Mutini, P.: La funzionalità tiroidea esplorata con I-131 nell'età senile.
Arch.E.Maragliano Pat.Clin. 23:151, 1967
40. Oppenheimer, J.H. and S.C. Werner: Effect of prednisone on thyroxine-binding proteins.
J.Clin.Endocr. 26:715, 1966
41. Pencea, V., L.Jacota, C.Popecu and A. Sapira: Relatii între vîrstă și frecvența răspunsului autoimun la boala tiroidiană.
Rev.Med.-Chir.Iasi 71:429, 1967

42. Quimby, E., S.C. Werner and O.J. Golub:
Influence of age, sex and season upon radioiodine uptake by the human thyroid.
Proc.Soc.Exp.Biol. 75:537, 1950

43. Raskin, A.M.: Importance of the age factor in development of autoimmune reaction against tissues of thyroid gland in women free from thyroid pathology and in patients suffering from nontoxic goiter.
Probl.Endokrin.Gromonoter 1:16, 1965

44. Sakurada, T., S.Saito, K.Inagaki, S.Tayama and T.Torikai: Polyacrylamide gel electrophoretic study on the effect of estrogen on human thyroxine binding prealbumin.
Tohoku J.Exp.Med. 93:339, 1967

45. Scazziga, B.R.: Fonction thyroïdienne et métabolisme iodé dans la sénescence.
Med.Wschr. 96:1553, 1966

46. Scazziga, B.R. et Th. Lemarchand-Béraud:
Thyroid et sénescence.
Méd. et Hyg. Genève 25:1251, 1967

47. Scazziga, B.R., Th. Lemarchand-Béraud et A. Annotti: Production et utilisation des hormones thyroïdiennes au cours de la sénescence.
Rev.Franc.Geront. 14:153, 1968

48. Serio, M.: Patogenesi delle variazioni della funzione tiroidea nella senescenza.
G.Geront. 14:517, 1966
49. Sherer, M.G. and B.N. Siefiring: Effect on prednisone and on prednisolone on thyroid function, with special reference to thyroxine-binding protein in nephrosis.
J.Clin. Endocr. 16:643, 1956
50. Shock, N.W., D.M. Watkin, M.J.Yiengst, A.H. Norris, G.W. Gaffney, R.I. Gregerman and J.A. Falzone: Age differences in the water content of the body related to basal oxygen consumption in males.
J. Geront. 18:1, 1963
51. Tsuji, S. and H.Ogura: Aging and thyroid.
Folia endocrinol.Jap. 45:7, 1969
52. VanZyl, A.: Serum protein-bound iodine and serum lipid changes in the baboon(*papio ursinus*). I: During the menstrual cycle.
J.Endocr. 14:309, 1957
53. Werner, S.C. and S.R. Platman: Remission of hyperthyroidism(Graves disease) and altered pattern of serum-thyroxine binding induced by prednisone.
Lancet 2:751, 1965
54. Wikholm, G. J.Einhorn: Effect of prednisolone and triiodothyronine on thyroid function in hyperthyroidism.
J.Clin.Endocr. 23:76, 1963

Herrn Professor Dr.med. H.J. KARL danke
ich für die Überlassung des Themas und
seine fruchtbare Unterstützung.

Lebenslauf

Am 7.8.1947 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Karl Apfel und seiner Ehefrau Maria in Heidelberg geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Ransbach/Westerwald und das staatliche Gymnasium in Montabaur, wo ich im Herbst 1966 mein Abitur ablegte.

Vom 1.4.1967 bis zum 31.3. 1968 war ich Angehöriger der Bundeswehr.

Im April 1968 begann ich das Medizinstudium in München und habe dort im Sommer 1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Frühjahr 1971 die ärztliche Vorprüfung und im Herbst 1974 die ärztliche Prüfung abgelegt.

Januar 1975

